

**University of Groningen**

## **Imaging the vulnerable brain. Functional and structural MRI in Psychosis Proneness.**

Modinos Comellas, Gemma

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Modinos Comellas, G. (2010). *Imaging the vulnerable brain. Functional and structural MRI in Psychosis Proneness*. s.n.

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Resum

## Per què?

Si vostè un dia sentís veus que li parlen quan en realitat ningú està dient res, o si creiés de forma equivocada que la gent del seu voltant està conspirant per a destruir-lo en nom del govern, estaria patint símptomes de psicosi. Si això deteriorés el seu funcionament normal, perjudicant el seu rendiment a la feina i les seves relacions socials, compliria els criteris per al diagnòstic d'esquizofrènia.

Hi ha una llarga tradició en l'estudi del cervell de persones amb psicosi, que ha permès identificar alteracions en funcionament i estructura en comparació amb gent sana. Tanmateix, estudiar el cervell de persones amb esquizofrènia sovint es veu complicat per les conseqüències de l'enfermetat, com per exemple els efectes de la medicació antipsicòtica, el deteriorament *cognitiu* (és a dir, dels processos de pensament), i l'hospitalització. Estudis recents han demostrat que alguns dels dèficits associats amb l'esquizofrènia també es donen en aquells que tenen un risc elevat per a desenvolupar-la, com ara persones en la fase precedent a l'enfermetat (**el pròdrom**) o familiars de pacients amb esquizofrènia. Per tant, s'ha proposat que aquests dèficits podrien servir com a marcadors de l'enfermetat, els quals podrien permetre una detecció i intervenció precoç, i fins i tot facilitar el desenvolupament d'estratègies preventives.

Hi ha persones sanes entre la població general que experimenten símptomes lleus de psicosi sense rellevància clínica, és a dir, que no afecten el seu funcionament habitual i no els porten a buscar ajuda mèdica. Això s'ha denominat **propensió a la psicosi**. S'han realitzat alguns estudis conductuals en persones amb propensió a la psicosi, els quals han indicat que hi ha una certa continuïtat respecte als dèficits cognitius. A més, s'ha demostrat que aquests individus comparteixen, fins a cert grau, els factors de risc (genètics, prenatals, biològics i ambientals) associats amb el desenvolupament de l'esquizofrènia. Per tant, actualment es proposa que hi ha una continuïtat etiològica (de causalitat) entre formes clíniques i subclíniques de la psicosi (Johns & van Os, 2001; van Os et al., 2009; Verdoux & van Os, 2002). És a dir, que hi ha un continuu entre la normalitat i l'esquizofrènia. Estudiar el cervell de persones amb propensió a la psicosi permetria estudiar la neurobiologia (la biologia del sistema nerviós) d'alguns dels trets característics de l'esquizofrènia sense factors de confusió com la medicació antipsicòtica, la institucionalització o el deteriorament cognitiu. L'objectiu d'aquesta tesi va ser doncs examinar el funcionament i l'estructura del seu cervell per a determinar si algunes de les característiques associades amb l'enfermetat estan també associades amb la vulnerabilitat per a partir-la.

Un dels dèficits més importants en la psicosi té a veure amb la **cognició social**, és a dir, els processos de pensament involucrats en com la gent percep, interpreta i processa informació social (Adolphs, 2001). Persones amb esquizofrènia mostren dèficits en diversos aspectes de la cognició social. Per exemple, en la percepció i regulació d'emocions (com percebem emocions en els altres i com regulem les nostres pròpies emocions), en *teoria de la ment*

(l'habilitat que ens permet inferir els pensaments i intencions dels altres), i en *estil atribucional* (com atribuïm events o trets de personalitat positius i negatius als altres i a nosaltres mateixos). A més, aquests dèficits afecten negativament el funcionament i el comportament social dels pacients amb esquizofrènia, i contribueixen a la formació de símptomes psicòtics (Brunet-Gouet & Decety, 2006).

## Com?

Amb l'objectiu d'estudiar activitat cerebral, vam utilitzar ressonància magnètica funcional (RMf). Quan fem una acció o una tasca mental, s'activen determinades àrees del cervell, el que significa que necessitaran més oxigen, i per tant és necessari que s'envii més sang a aquestes zones. Amb l'ajuda de la RMf, es poden registrar aquests canvis en el fluxe de sang. Això ens permet estudiar el cervell humà de forma no invasiva, amb una tècnica de la qual no es coneixen contraindicacions per a la salut.

Mitjançant la RMf s'ha descobert que, en el cervell sa, quan es realitzen tasques de cognició social augmenta l'activitat en determinades xarxes de neurones (que inclouen regions de l'escorça prefrontal, temporal i parietal). Pacients amb esquizofrènia mostren alteracions en l'activitació d'aquestes xarxes quan realitzen aquest tipus de tasques (Brunet-Gouet & Decety, 2006). Estudis recents han començat a demostrar que aquestes alteracions també es poden detectar en persones amb risc genètic de patir l'enfermetat. Per tant, s'ha suggerit que alteracions en cognició social precedeixen l'inici de l'enfermetat, i per tant poden servir com a marcadors de vulnerabilitat (Bora et al., 2009; Nelson et al., 2009; Phillips & Seidman, 2008).

En primer lloc, vam provar les nostres tasques de RMf en un grup de persones sense propensió a la psicosi, abans de passar a l'estudi d'aquests processos en persones amb aquesta vulnerabilitat.

Vam preguntar quines són les àrees cerebrals que el cervell sa utilitza quan processa informació relacionada amb un mateix, particularment en reflexionar sobre trets de personalitat propis (autorreflexió). D'entre les regions que s'han descrit en estudis previs com a rellevants per a l'autorreflexió, l'*ínsula*, una àrea cerebral involucrada en processar sensacions corporals, havia rebut relativament poca atenció. És interessant que investigacions prèvies han demostrat que l'ínsula està compromesa en la psicosi, i també en individus en el pròdrom (Borgwardt et al., 2008). En el nostre estudi en persones sanes vam observar que l'ínsula és reclutada per a processos d'autoreflexió independentment de la càrrega emocional dels estímuls. Això indica que té un rol més general en el processament d'informació relacionada amb un mateix (la qual probablement té una connotació emocional intrínseca) del que es creia.

La capacitat de regular emocions negatives és important per a funcionar adequadament en un entorn social, i està associada amb el benestar psicològic (Gross & Munoz, 1995). Les persones amb esquizofrènia mostren un deteriorament en la capacitat de processar i regular les seves emocions (Penn et al., 2008). De forma interessant, les persones sanes també difereixen en aquesta habilitat. Per exemple, si ara els fós dit que llegir aquesta tesi no era gratis sinó costarà 500 euros, alguns de

vostès pensaran que és extremadament cobdiciós, que si ho arriben a saber no la llegeixen, i potser fins i tot la tiraran per la finestra. Altres potser sentiran l'impuls de deixar-se endur per aquesta primera reacció emocional, però en canvi pensaran que possiblement la vida es precària per a un estudiant de doctorat. Per tant els diners deuen ser justos, i tot i que no donaran els 500 euros, podran reinterpretar la situació de forma que els faci sentir menys enfurismats. En altres paraules, hi ha persones que regulen les seves emocions més espontàniament, mentre que altres es deixen endur més sovint per una resposta emocional predominant. Per tant, en el nostre següent experiment vam estudiar com les diferències individuals afecten els sistemes cerebrals associats amb la regulació d'emocions negatives. Vam observar que persones que tendeixen a ser més conscients i més reguladores de les seves emocions (valorat a través d'un qüestionari sobre "*dispositional mindfulness*") utilitzen de forma més efectiva els recursos cerebrals implicats en regular emocions negatives. És a dir, que aquells que regulen les seves emocions de forma més natural mostren una millor modulació de les dinàmiques cerebrals implicades en regular emocions.

Què passa amb les persones amb propensió a la psicosi? Mostren diferències en els sistemes cerebrals implicats en cognició social? En primer lloc, vam administrar un qüestionari per a la valoració d'experiències psicòtiques subclíniques (de tipus positiu, és a dir, percepcions estranyes i creences inusuals), el *Community Assessment of Psychic Experiences* (Stefanis et al., 2002), a 600 estudiants universitaris. Es van formar dos grups de 20 persones amb alta i baixa propensió a la psicosi, i vam investigar diferències en activació cerebral entre els grups mentre realitzaven tres tasques de cognició social: regulació d'emocions, atribució de trets de personalitat, i teoria de la ment.

No vam trobar diferències significatives respecte al rendiment conductual entre els grups en la capacitat de regular emocions negatives, ni

en teoria de la ment. Tanmateix, els participants amb alta propensió a la psicosi van mostrar més activació cerebral que les persones amb baixa propensió durant la realització d'aquestes tasques, principalment en àrees de l'escorça prefrontal (la part de davant de tot del cervell). A més, vam investigar interaccions (*connectivitat funcional*) entre regions de l'escorça prefrontal dedicades al control cognitiu (controlant quines respostes donarem) i el sistema límbic (on es produeixen les respostes automàtiques a un estímul emocional). Aquestes interaccions es consideren crucials per a una òptima regulació d'emocions negatives. A banda dels augments d'activació en àrees prefrontals, els individus amb propensió a la psicosi no van mostrar les interaccions esperades entre els sistemes prefrontals i límbic.

Respecte a l'atribució de trets de personalitat, vam observar que les persones amb alta propensió a la psicosi mostraven una tendència exagerada a atribuir més trets positius a ells mateixos que a als altres. Això s'anomena "biaix d'automillora". Tot i que aquest fenomen representa una tendència humana universal amb la funció de fomentar l'autoestima, quan es dona de forma exagerada s'associa a indaptació social (Colvin et al., 1995). Aquest fenomen és comú en pacients esquizofrènics, especialment en relació a símptomes positius com per exemple els deliris (Bentall et al., 1994). A nivell cerebral, també vam observar augments d'activació, principalment en regions de l'escorça prefrontal, associats amb aquesta tendència a l'automillora en persones amb alta propensió a la psicosi.

L'objectiu d'aquesta tesi no era únicament estudiar funcionament sinó també estructura cerebral, ja que alteracions estructurals són conegudes tant en esquizofrènia (Wright et al., 2000) com en individus en el pròdrom (Borgwardt et al., 2007; Pantelis et al., 2003). Per tant, vam investigar possibles diferències en volum de substància gris (la part superfície del cervell, on tenim els cossos de les neurones) utilitzant una tècnica semi-automàtica anomenada Voxel-Based Morphometry (VBM). Els participants amb

alta propensió a la psicosi van mostrar més volum en àrees de l'anomenada "línia mitja cortical" (el que veuríem si talléssim el cervell en dues meitats, dreta i esquerra, des del clatell fins al front). Aquestes àrees són importants per al processament d'informació relacionada amb un mateix, i alteracions del seu volum s'han descrit prèviament en persones en el pròdrom. De fet, no només disminucions sinó també augments de volum s'han descrit anteriorment en persones en el pròdrom. S'ha proposat que increments de volum poden indicar anomalies en el procés de maduració normal del cervell, o bé mecanismes compensatoris per a dèficits funcionals en altres parts del cervell.

Finalment, els nostres resultats també suggereixen que el volum de substància gris està associat amb símptomes psicòtics positius tant en les seves formes clíniques com subclíniques. En el nos-

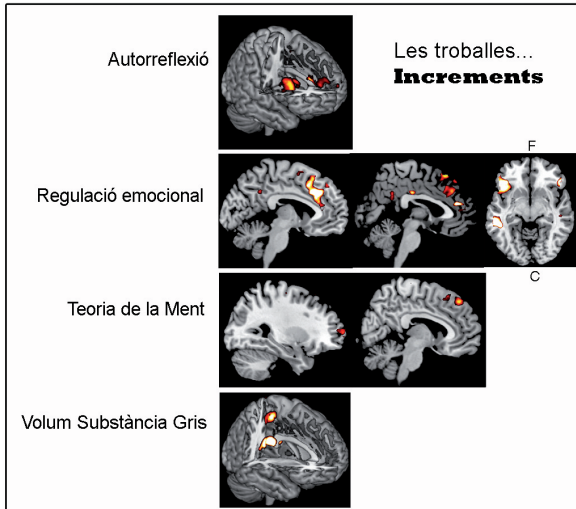
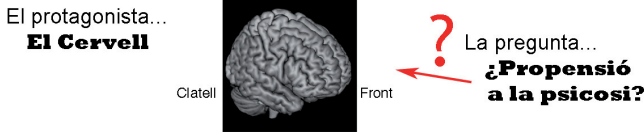
tre últim experiment, vam traslladar-nos al final del continuu per estudiar com un símptoma positiu determinat (les al·lucinacions auditives verbals, "sentir veus") pot modular el volum cerebral en persones amb esquizofrènia. Vam valorar la gravetat de les al·lucinacions amb un qüestionari autoadministrat. Utilitzant VBM, vam observar que una major gravetat de les al·lucinacions estava associada amb un major volum de substància gris en una àrea del cervell implicada en el processament semàntic (el gir frontal inferior esquerre, una àrea que es troba a l'alçada de la templa esquerra). A més, el volum en el gir frontal inferior esquerre i el volum en altres regions (frontals i temporals) que constitueixen una xarxa implicada en la producció i la monitorització del llenguatge varien conjuntament depenent de la gravetat de les al·lucinacions.

## Què?

Què en podem dir doncs de la propensió a la psicosi? Aquesta tesi suggereix que l'alta propensió a la psicosi està associada amb diferències en activació cerebral i connectivitat funcional durant l'execució de tasques de cognició social, així com amb diferències en estructura cerebral. Per tant, semblen haver-hi diferències en el cervell d'una persona amb propensió a la psicosi. Si l'individu vulnerable es troba exposat a factors de risc ambientals afegits (per exemple, l'ús de drogues), aquestes diferències cerebrals poden convertir-se en disfuncionals, i la seva persistència pot portar al desenvolupament de símptomes psicòtics amb significació clínica, així com al deteriorament cognitiu i social que, en última instància, poden resultar en una psicosi manifesta.

Estudis futurs en persones de la població general, i de caràcter longitudinal, podrien il·luminar

si les diferències que hem observat tenen poder predictiu. Les mateixes tasques utilitzades en aquesta tesi seran ara implementades per altres investigadors del nostre grup en persones en el pròdrom, així com en pacients amb esquizofrènia, per tal d'investigar canvis cerebrals en diferents fases de l'enfermetat. És necessari tenir en compte que al voltant d'un 10% de persones amb propensió a la psicosi acabaran desenvolupant un trastorn de l'espectre esquizofrènic (Chapman et al., 1994; Hanssen et al., 2005; van Os et al., 2009). Això podria estar relacionat amb l'èxit del cervell per a la compensació, i amb la presència/absència de factors de risc afegits. Aquesta tesi representa un prometedor primer pas en l'estudi de la neurobiologia de la propensió a la psicosi, i motiva la realització d'investigacions futures en aquest camp.



La **figura** de sobre resumeix les principals troballes dels nostres estudis en propensió a la psicosi. La imatge de fora del requadre ofereix una vista tridimensional de la superfície del cervell estàndard. A través de varies tasques de cognició social, vam observar que individus amb alta propensió a la psicosi mostraren increments d'activació respecte a individus amb baixa propensió a la psicosi. Aquests increments es mostren en una escala de color vermell, sobre el cervell estàndard. Durant el processament d'informació relacionada amb un mateix, els increments d'activació foren associats a una tendència exagerada a atribuir més trets positius a un mateix que a una altra persona. Això podria interpretar-se com a indicatiu d'un autofocus exagerat (la tendència a estar més centrat en un mateix), fruit d'intents de reduir conflictes originats pel fet d'experimentar símptomes subclínic de psicosi, dirigits a millorar l'autoestima. Respecte a la regulació d'emocions negatives i la teoria de la ment, els augments d'activació cerebral observats poden reflexcar esforços compensatoris per aconseguir un rendiment equivalent al de persones amb baixa propensió a la psicosi. La imatge en la part inferior del requadre mostra regions en les quals els individus amb alta propensió a la psicosi van mostrar un major volum de substància gris. Això es va creure reflexcar mecanismes compensatoris per a dèficits en altres parts del cervell, o una maduració cerebral anòmala.

## Referències

- Adolphs R. 2001. *Curr Opin Neurobiol* 11, 231-239.
- Bentall RP, et al. 1994. *Behav Res Ther* 331-341.
- Bora E, et al. 2009. *Acta Psychiatr Scand* 120, 253-264.
- Borgwardt SJ, et al. 2008. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258, 254-255.
- Borgwardt SJ, et al. 2007. *Biol Psychiatry* 61, 1148-1156.
- Brunet-Gouet E & Decety J. 2006. *Psychiatry Res* 148, 75-92.
- Chapman LJ, et al. 1994. *J Abnorm Psychol* 103, 171-183.
- Colvin CR, et al. 1995. *J Pers Soc Psychol* 68, 1152-1162.
- Gross JJ & Munoz FR. 1995. *Clin Psychol Sci Prac* 2, 151-164.
- Hanssen et al., 2005. *Br J Clin Psychol* 44, 181-191.
- Johns LC, & van Os J. 2001. *Clin Psychol Rev* 21, 1125-1141.
- Nelson B, et al. 2009. *Neurosci. Biobehav Rev* 33, 807-817.
- Penn DL, et al. 2008. *Schizophr Bull* 34, 408-411.
- Phillips LK & Seidman LJ. 2008. *Schizophr Bull* 34, 888-903.
- Stefanis NC, et al. 2002. *Psychol Med* 32, 347-358.
- van Os J, et al. 2009. *Psychol Med* 39, 179-195.
- Verdoux H, & van Os J. 2002. *Schizophr Res* 54, 59-65.
- Wright IC, et al. 2000. *Am J Psychiatry* 157, 16-25.

